

XP-002509712

WPI / Thomson

AN - 2003-508265 [48]
 AP - JP20010170226 20010605
 CN - RA1RH4-K RA1RH4-U
 CPY - MARU-N
 DC - B04 D21
 DCR - [1] 284561 CL USE
 DW - 200348
 IC - A61K7/48; A61K35/78; A61K7/00; A61P17/16; A61P43/00
 IN - KANBARA T; MASAKI H; OKANO Y; OTO N; TORII K
 LNKA- 2003-136137
 M1 - [01] M417 M423 M781 M905 P943 R021 R022; RA1RH4-K RA1RH4-U
 MC - B04-A08 B04-A09D B04-A10F B12-M02 B12-M03 B14-N17C B14-R01 D08-B
 PA - (MARU-N) MARUZEN SEIYAKU KK
 PN - JP2002363054 A 20021218 DW200348
 PR - JP20010170226 20010605
 XIC - A61K-007/48; A61K-035/78; A61K-007/00; A61P-017/16; A61P-043/00;
 A61K-036/185; A61K-036/48; A61K-008/00; A61K-008/02; A61K-008/96;
 A61K-008/97; A61P-017/00; A61Q-019/00
 AB - NOVELTY :
 A filaggrin synthesis promoter comprises liquorice extract as an active ingredient.
 - DETAILED DESCRIPTION :
 INDEPENDENT CLAIMS are included for the following:
 (1) an agent for enhancing the moisturizing effect of keratic layer which comprises liquorice extract; and
 (2) an agent for increasing liberation of amino acid from keratic layer which comprises liquorice extract.
 - USE :
 As cosmetics such as milky lotion, skin lotion and cream for moisturizing skin.
 - ADVANTAGE :
 The cosmetics is safe and has excellent moisturizing effect.
 - ORGANIC CHEMISTRY :
 Preferred Method: The liquorice extract is obtained by extracting the root part of liquorice using polar solvent.
 - EXAMPLE :
 A milky lotion was formulated by mixing (in g) jojoba oil (4.0), olive-oil (2.0), aloe extract (2.0), parsley extract (2.0), hyaluronic acid sodium (0.5), squalane (2.0), cetanol (2.0), glyceryl-monostearate (2.0), Polyoxyethylene cetyl ether (20E.0) (22.5), oleic-acid polyoxyethylene sorbitan (20E.0) (2.0), 1,3-butylene glycol (3.0), paraoxy methyl-benzoate (0.15), Fragrance (0.05), liquorice extract (1.0) and sufficient amount of purified water.
 ICAI- A61K36/48; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/96; A61K8/97; A61P17/16; A61P43/00; A61Q19/00
 ICCI- A61K36/185; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/96; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/00
 INW - KANBARA T; MASAKI H; OKANO Y; OTO N; TORII K
 IW - SYNTHESIS PROMOTE USEFUL SKIN COSMETIC COMPRISE LIQUORICE EXTRACT ACTIVE INGREDIENT

IWW - SYNTHESIS PROMOTE USEFUL SKIN COSMETIC COMPRISE LIQUORICE EXTRACT
ACTIVE INGREDIENT

NC - 1

NPN - 1

OPD - 2001-06-05

PAW - (MARU-N) MARUZEN SEIYAKU KK

PD - 2002-12-18

TI - Filaggrin synthesis promoter useful as skin cosmetics, comprises
liquorice extract as active ingredient

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-363054
(P2002-363054A)

(43) 公開日 平成14年12月18日 (2002. 12. 18)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | ページ数 | 特許出願公開番号 |
|---------------------------|-------|---------|-------|-------------|
| A 6 1 K | 7/48 | A 6 1 K | 7/48 | 4 C 0 8 3 |
| | 7/00 | | 7/00 | K 4 C 0 8 8 |
| | | | | U |
| | 35/78 | | 35/78 | J |
| A 6 1 P | 17/16 | A 6 1 P | 17/16 | |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-170226(P2001-170226)

(22) 出願日 平成13年6月5日 (2001. 6. 5)

特許法第30条第1項適用申請有り 2001年5月15日 日本化粧品科学会 21世紀記念大会事務局発行の「日本化粧品科学会 21世紀記念大会 (第26回学術大会) 講演要旨」に発表

(71) 出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14/03番地の10

(72) 発明者 大戸 信明

広島県尾道市向東町14/03-10

(74) 代理人 100108833

弁理士 早川 裕司 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤

(57) 【要約】

【課題】 フィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤を提供する。

【解決手段】 カンゾウ抽出物を有効成分として含有せしめる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カンゾウ抽出物を有効成分として含有することを特徴とするフィラグリン合成促進剤。

【請求項2】 前記カンゾウ抽出物が、極性溶媒を抽出溶媒として用いて得られるカンゾウの根部からの抽出物であることを特徴とする請求項1記載のフィラグリン合成促進剤。

【請求項3】 カンゾウ抽出物を有効成分として含有することを特徴とする角質層保湿機能改善・増強剤。

【請求項4】 前記カンゾウ抽出物が、極性溶媒を抽出溶媒として用いて得られるカンゾウの根部からの抽出物であることを特徴とする請求項3記載の角質層保湿機能改善・増強剤。

【請求項5】 カンゾウ抽出物を有効成分として含有することを特徴とする角質層遊離アミノ酸量増加剤。

【請求項6】 前記カンゾウ抽出物が、極性溶媒を抽出溶媒として用いて得られるカンゾウの根部からの抽出物であることを特徴とする請求項5記載の角質層遊離アミノ酸量増加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、フィラグリンの合成を促進することができるフィラグリン合成促進剤、フィラグリン合成促進作用を通じて角質層の保湿機能を本質的に改善及び／又は増強することができる角質層保湿機能改善・増強剤、並びにフィラグリン合成促進作用を通じて天然保湿因子(NMF)の主体をなす角質層の遊離アミノ酸量を増加させることができる角質層遊離アミノ酸量増加剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚の角質層は角質細胞と細胞間脂質から構成され、体内の水分蒸散や外界からの異物の侵入を防ぐというバリアー機能を発揮している。この角質層に含まれる水分が、スキンケアにおける保湿に重要な役割を果たしており、その保湿に関与する因子としては天然保湿因子(以下「NMF」と略す。)を挙げることができる。NMFは、糖、アミノ酸及びその誘導体、乳酸塩、ミネラル塩などから構成されており、アミノ酸がその主体をなしている。

【0003】これまでは、NMFである糖、アミノ酸、有機酸、ピロリドンカルボン酸塩、コラーゲン、ヒアルロン酸などのムコ多糖類、グリセリン、1,3-ブチレングリコール等の保湿作用を有する物質を塗布して皮膚の保湿性を高めてきた。

【0004】しかしながら、上記のような保湿剤は、塗布により皮膚からの蒸散を防ぐ作用は有しても、角質層の水分保持機構を本質的に改善する作用までは期待できない。また、上記のような保湿剤は、皮膚からの水分蒸散を遅くするものであるから、概して使用感が悪く、長期間の使用により皮膚障害を起こすことさえある。

【0005】一方、角質層水分量の低下を伴う乾皮症、アトピー性疾患及び肌荒れの皮膚においては、角質層のアミノ酸量が減少していることが知られている。NMFの主体をなすアミノ酸の産生は、ケラトヒアリン顆粒に由来するフィラグリンの分解によるものである。このフィラグリンは、表皮ケラチノサイトにおいてプロフィラグリンとして発現し、直ちにリン酸化し、ケラトヒアリン顆粒に蓄積する。その後、脱リン酸、加水分解を経て、フィラグリンへと分解され、角質層へと移行し、ケラチンフィラメントの凝集効率を高め、角質細胞の内部構築に関わる。

【0006】近年、このフィラグリンが皮膚の水分保持に非常に重要かつ必要不可欠であること、及び乾燥などの条件によりフィラグリンの合成が低下することが明らかとなったが、フィラグリンの合成を促進させることができる物質は未だ発見されていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明は、第一に、フィラグリン合成を促進させることができる物質を見出し、これを有効成分として含有するフィラグリン合成促進剤を提供することを目的とする。

【0008】また、本発明は、第二に、フィラグリン合成促進作用を通じて角質層の保湿機能を本質的に改善及び／又は増強することができる角質層保湿機能改善・増強剤を提供することを目的とする。

【0009】さらに、本発明は、第三に、フィラグリン合成促進作用を通じて天然保湿因子の主体をなす角質層の遊離アミノ酸量を増加させることができる角質層遊離アミノ酸量増加剤を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤は、カンゾウ抽出物を有効成分として含有することを特徴とする。

【0011】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤の好ましい実施形態において、前記カンゾウ抽出物は、極性溶媒を抽出溶媒として用いて得られるカンゾウの根部からの抽出物である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤の有効成分である「カンゾウ抽出物」は、カンゾウから得られる抽出物を意味し、「カンゾウ抽出物」には、カンゾウから得られる抽出液、該抽出液の希釈液もしくは濃縮液、該抽出液を乾燥して得られる乾燥物、またはこれらの粗精製物もしくは精製物のいずれもが含まれる。

【0013】抽出原料としては、カンゾウ(甘草)を使

用する。カンゾウは、マメ科に属し、古代より薬用又は甘味料の原料として利用されている有用植物である。特に根部にはグリチルリチンその他有用成分が含有されていることが確認されている。

【0014】カンゾウには、*Glycyrrhiza glabra*、*Glycyrrhiza inflata*、*Glycyrrhiza uralensis*、*Glycyrrhiza aspera*、*Glycyrrhiza eurycarpa*、*Glycyrrhiza pallidiflora*、*Glycyrrhiza yunnanensis*、*Glycyrrhiza lepidota*、*Glycyrrhiza echinata*、*Glycyrrhiza acanthocarpa*など様々な種類のものがあり、これらのうち、いずれの種類の植物を抽出原料として使用してもよいが、*Glycyrrhiza*属に属する植物のうち、*Glycyrrhiza glabra*および*Glycyrrhiza inflata*を抽出原料として使用することが好ましい。また、抽出原料としては、カンゾウの根部を使用することが好ましい。

【0015】抽出原料として使用するカンゾウは、採取後ただちに乾燥し粉碎したものが適当である。乾燥は天日で行ってもよいし、通常使用される乾燥機を用いてもよい。カンゾウは、ヘキサン、ベンゼン等の非極性溶媒によって脱脂等の前処理を施してから抽出原料として使用してもよい。脱脂等の前処理を行うことにより、カンゾウの極性溶媒による抽出処理を効率よく行うことができる。

【0016】抽出処理の際には、抽出溶媒として極性溶媒を使用するのが好ましい。カンゾウに含まれるフィラグリン合成促進作用を示す成分は、極性溶媒を抽出溶媒とする抽出処理によって容易に抽出することができる。

【0017】好適な抽出溶媒の具体例としては、水、低級脂肪族アルコール、含水の低級脂肪族アルコール等を例示でき、これらを単独で、又はこれら2種以上の混合物として使用することができる。好適な低級脂肪族アルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール等を例示することができる。

【0018】抽出溶媒として使用し得る水には、純水、水道水、井戸水、鉱泉水、鉱水、温泉水、湧水、淡水等の他、これらに各種処理を施したものが含まれる。水に施す処理としては、例えば、精製、加熱、殺菌、滅菌、ろ過、イオン交換、浸透圧の調整、緩衝化等が含まれる。従って、本発明において抽出溶媒として使用し得る水には、精製水、熱水、イオン交換水、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等も含まれる。

【0019】2種以上の極性溶媒の混合液を抽出溶媒として使用する場合、その混合比は適宜調整することができる。例えば、水と低級脂肪族アルコールとの混合液を使用する場合には、水と低級脂肪族アルコールとの混合比を自由に変更することができるが、特に7:3~2:8(重量比)が好適である。

【0020】抽出処理は、カンゾウに含まれる可溶性成分を抽出溶媒に溶出させ得る限り特に限定されず、常法

に従って行うことができる。抽出処理の際には、特殊な抽出方法を採用する必要はなく、室温ないし還流加熱下において任意の装置を使用することができる。

【0021】例えば、抽出溶媒を満した処理槽に抽出原料を投入し、ときどき攪拌しながら可溶性成分を溶出させる。この際、抽出条件は抽出原料等に応じて適宜調整し得るが、抽出溶媒量は通常、抽出原料の5~15倍量(重量比)あり、抽出時間は通常1~3時間であり、抽出温度は通常、常温~95℃である。

【0022】抽出処理により可溶性成分を溶出させた後、ろ過して抽出残渣を除くことによって、抽出液を得ることができる。得られた抽出液は、該抽出液の希釈液若しくは濃縮液、該抽出液の乾燥物、又はこれらの粗精製物若しくは精製物を得るために、常法に従って希釈、濃縮、乾燥、精製等の処理を施してもよい。

【0023】得られた抽出液はそのままでもフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤として使用することができるが、濃縮液またはその乾燥物としたものの方が利用しやすい。抽出液の乾燥物を得るにあたっては、吸湿性を改善するためにデキストリン、シクロデキストリン等のキャリアーを添加してもよい。

【0024】また、カンゾウは特有の匂いと味を有しているため、その生理活性の低下を招かない範囲で脱色、脱臭等を目的とする精製を行うことも可能であるが、化粧料に添加する場合には大量に使用するものではないから、未精製のままでも実用上支障はない。精製は、具体的には活性炭処理、吸着樹脂処理、イオン交換樹脂処理等によって行うことができる。

【0025】カンゾウ抽出物は、そのままでもフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤または角質層遊離アミノ酸量増加剤として使用することができるが、常法に従って製剤化して使用することもできる。製剤化する場合、保存や取扱いを容易にするために、デキストリン、シクロデキストリン等の薬学的に許容されるキャリアーその他任意の助剤を添加することができる。カンゾウからの抽出物は、製剤化により粉末状、顆粒状、錠剤状等、任意の剤形とすることができる。

【0026】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤または角質層遊離アミノ酸量増加剤は、次のような作用効果を発揮することができる。

【0027】本発明のフィラグリン合成促進剤は、経皮的に吸収されて、皮膚におけるフィラグリン合成を促進することができる。本発明のフィラグリン合成促進剤の作用機序としては、プロフィラグリンの発現量の増加などが考えられる。

【0028】本発明の角質層保湿機能改善・増強剤は、フィラグリン合成促進作用を通じて、フィラグリンによるケラチンフィラメントの凝集を誘導し、これによって角質細胞の内部構造を構築して、角質層の保湿機能を改

善及び／又は増強することができる。

【0029】本発明の角質層遊離アミノ酸量増加剤は、フィラグリン合成促進作用を通じて、天然保湿因子の主体をなす角質層の遊離アミノ酸量を増加させ、これによって保湿効果を発揮することができる。また、本発明の角質層遊離アミノ酸量増加剤は、乾皮症、アトピー性疾患、肌荒れなど角質層の遊離アミノ酸量の低下が原因となって発症する皮膚疾患を予防及び／又は治療することができる。

【0030】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤は、フィラグリン合成促進作用を通じて保湿効果を発揮できるとともに、皮膚に適用した場合の使用感と安全性に優れているため、皮膚化粧品に配合するのに好適である。

【0031】本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤を配合し得る皮膚化粧品は特に限定されないが、その具体例としては、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、入浴剤等を例示することができる。

【0032】皮膚化粧品におけるフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤の配合量は、皮膚化粧品の種類や抽出物の生理活性等によって適宜調整することができるが、好適な配合率は標準的なカンゾウ抽出物に換算して約0.01～10重量％である。

【0033】皮膚化粧品には、保湿効果の妨げにならない限り、皮膚化粧品の製造に通常使用される各種主剤及び助剤、その他任意の助剤を配合することができ、皮膚の保湿効果に関し、本発明の保湿剤のみが主剤となるものに限られるわけではない。

【0034】皮膚化粧品において、本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤と共に構成成分として利用可能なものとしては、具体的に挙げると次のとおりである。なお、カンゾウ抽出物とともに以下の構成成分を併用した場合、カンゾウ抽出物と併用された構成成分との間の相乗作用が、通常期待される以上の優れた使用効果をもたらすことがある。

【0035】収斂剤：クエン酸又はその塩類、酒石酸又はその塩類、乳酸又はその塩類、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、アラントインクロロヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸亜鉛、ジユエキス、エイジツエキス、ハメリスエキス、ゲンノショウコエキス、茶カテキン類、プロアントシアニジン類、ガイヨウエキス、オドリコソウエキス、オトギリソウエキス、ダイオウエキス、ヤグルマソウエキス、スギナエキス、キズタエキス、キューカンバーエキス、マロニエエキス、サルビアエキス、メリッサエキス、タマリンド

ハスクエキス等。

【0036】殺菌・抗菌剤：安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル、塩化ジステアリルメチルアンモニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化アルキルジアミノエチルグリシン液、塩酸クロロヘキシジン、オルトフェニルフェノール、感光素101号、感光素201号、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ハロカルバン、レゾルシン、パラクロロフェノール、フェノキシエタノール、ビスボロール、ヒノキチオール、メントール、キトサン、キトサン分解物、ジユエキス、クジンエキス、エンメイズウエキス、ビワエキス、ウワウルシエキス、ホップエキス、ユッカエキス、アロエエキス、ケイヒエキス、ガジュツエキス、油溶性甘草エキス（カンゾウ疎水性フラボノイド、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA）等。

【0037】紫外線吸収剤：β-イソプロピルフラノン誘導体、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、オキシベンゾン、オキシベンゾンスルホン酸、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシベンゾフェノン、シノキサート、ジイソプロピルケイヒ酸メチル、メトキシケイヒ酸オクチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチル安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、酸化チタン、β-カロチン、γ-オリザノール、コメヌカエキス、アロエエキス、カバノキエキス、シラカンバエキス、カミツレエキス、コゴメグサエキス、セイヨウサンザシエキス、ヘンナエキス、テウチグルミエキス、マロニエエキス、イチヨウ葉エキス、カミツレエキス、油溶性カンゾウエキス等。

【0038】美白剤：アスコルビン酸およびその誘導体、イオウ、胎盤加水分解物、エラグ酸およびその誘導体、コウジ酸およびその誘導体、グルコサミンおよびその誘導体、アゼライおよびその誘導体、アルブチンおよびその誘導体、ヒドロキシケイヒ酸およびその誘導体、グルタチオン、アルニカエキス、オウゴンエキス、センキュウエキス、ソウハクヒエキス、サイコエキス、ボウフウエキス、ハマボウフウエキス、マンネンタケ菌糸体培養物およびその抽出物、ギムネマエキス、シナノキエキス、モモ葉エキス、エイジツエキス、クジンエキス、ジユエキス、トウキエキス、ヨクイニンエキス、カキ葉エキス、ダイオウエキス、ボタンビエキス、ハマメリスエキス、マロニエエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、油溶性カンゾウエキス（カンゾウ疎水性フラボン、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA）等。

【0039】保湿剤：セリン、グリシン、スレオニン、アラニン、コラーゲン、加水分解コラーゲン、ビトロネクチン、フィブロネクチン、セラチン、エラスチン、ロ

ーヤルゼリー、コンドロイチン硫酸ヘパリン、グリセロリン酸脂質、スフィンゴリン脂質、スフィンゴ糖脂質、リノール酸又はそのエステル類、エイコサペンタエン酸又はそのエステル類、ペクチン、アルゲコロイド、ビフィズス菌発酵物、乳酸発酵物、酵母抽出物、レイシ菌糸体培養物又はその抽出物、小麦胚芽油、アボガド油、米胚芽油、ホホバ油、ダイズリン脂質、 γ -オリザノール、ピロウドアオイエキ、ヨクイニンエキ、ジオウエキ、タイソウエキ、カイソウエキ、キダチアロエエキ、ゴボウエキ、マロニエエキ、マンネンロウエキ、アルニカエキ、小麦フスマ、コメヌカエキ等。

【0040】細胞賦活剤：胎盤抽出物、リボフラビン又はその誘導体、ピリドキシン又はその誘導体、ニコチン酸又はその誘導体、パントテン酸又はその誘導体、 α -トコフェロール又はその誘導体、アルニカエキ、ニンジンエキ、オタネニンジンエキ、エゾウコギエキ、ヘチマエキ（サボニン）、シコンエキ、シラカンバエキ、オウバクエキ、ボタンビエキ、シャクヤクエキ、ムクロジエキ、ベニバナエキ、アシタバエキ、ビワ葉エキ、ヒキオコシエキ、ユキノシタエキ、黄杞エキ、サルビアエキ、ニンニクエキ、マンネンロウエキ等。

【0041】消炎・抗アレルギー剤：アズレン、アラントイン、アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、イプシロンアミノカプロン酸、オキシベンゾン、グリチルリチン酸又はその誘導体、グリチルレチン酸又はその誘導体、感光素301号、感光素401号、塩酸ジフェニヒドラミン、トラネキサム酸又はその誘導体、アデノシンリン酸、エストラジオール、エスロン、エチニルエストラジオール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プロゲステロン、コルチコステロン、アルニカエキ、インチンコウエキ、サンシシエキ、ジュウヤクエキ、カンゾウエキ、トウキエキ、ヨモギエキ、ワレモコウエキ、リンドウエキ、サイコエキ、センキュウエキ、ボウフウエキ、セイヨウノコギリソウエキ、オウレンエキ、シソエキ、マロニエエキ、オウゴンエキ等。

【0042】抗酸化・活性酸素消去剤：ジブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没子食酸プロピル、バイカリン、バイカレイン、スーパーオキサイドディスムターゼ、カタラーゼ、ローズマリーエキ、メリッサエキ、オウゴンエキ、エイジツエキ、ビワ葉エキ、ホップエキ、ハマメリスエキ、シャクヤクエキ、セージエキ、キナエキ、カミツレエキ、ユーカリエキ、シソエキ、イチョウ葉エキ、タイムエキ、カルダモンエキ、キャラウェイエキ、ナツメグエキ、メースエキ、ローレルエキ、クローブエキ、ターメリックエキ、ヤナギタデエキ等。

【0043】油脂類：大豆油、アマニ油、キリ油、ゴマ油、ヌカ油、綿実油、ナタネ油、サフラワー油、トウモロコシ油、オリーブ油、ツバキ油、アーモンド油、ヒマシ油、落花生油、カカオ油、モクロウ、ヤシ油、パーム核油、牛脂、ミンク油、卵黄油、ホホバ油、月見草油、馬油等。

【0044】ロウ類：カルナウバロウ、キャンデリラロウ、蜜ロウ、サラシ蜜ロウ、鯨ロウ、セラックス、ラノリン類等。

【0045】炭化水素類：流動パラフィン、ワセリン、マイクロシリスタリンワックス、セレシン、スクワラン、ポリエチレン末等。

【0046】脂肪酸類：ステアリン酸、リノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ヘベニン酸、ラノリン酸、オレイン酸、ウンデシレン酸、イソステアリン酸等。

【0047】アルコール類：ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラノリンアルコール、水添ラノリンアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール又はその重合体、ブドウ糖、白糖、コレステロール、フィトステロール、セトステアリルアルコール等。

【0048】エステル類：オレイン酸デシル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ミリスチル、ラウリン酸ヘキシル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ジオレイン酸プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、トリミリスチン酸グリセリン、酢酸ラノリン、乳酸セチル等。

【0049】界面活性剤：陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等。

【0050】香料：メントール、カルボン、オイゲノール、アネトール、ハッカ油、スベアミント油、ペパーミント油、ユーカリ油、アニス油その他各種動植物からのオイル状香料等。

【0051】以上に説明した本発明のフィラグリニン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、それぞれの作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物に対して適用することもできる。

【0052】

【実施例】以下、実施例を示して本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明の範囲はこれらの実施例等に限定されるものではない。

【0053】〔製造例1〕カンゾウ (Glycyrrhiza gla

bra及びGlycyrrhiza inflataの混合物)の根部の粗碎物300gを抽出溶媒2000mLに投入し、ゆるく攪拌しながら3時間、70℃に保った。その後、ろ過し、ろ液を40℃で減圧下にて濃縮し、さらに減圧乾燥機で乾燥させ、カンゾウ抽出物を得た。4種類の抽出溶媒を

〔表1〕

| 試料No. | 抽出溶媒 | 抽出物収率(重量%) |
|-------|---------------|------------|
| 1 | 水 | 2.9 |
| 2 | エタノール/水(1:1) | 1.5 |
| 3 | メタノール | 1.4 |
| 4 | プロパノール/水(1:1) | 1.3 |

【0055】〔製造例2〕製造例1で用いたのと同じのカンゾウの根部の粗碎物300gを抽出溶媒2000mLに投入し、攪拌しながら3時間、80℃に保った。その後、ろ過し、ろ液を得た。4種類の抽出溶媒を用い

〔表2〕

| 試料No. | 抽出溶媒 | 抽出液濃度(重量%) |
|-------|----------------------|------------|
| 5 | 1,3-ブチレングリコール/水(1:1) | 4.3 |
| 6 | グリセリン/水(1:1) | 3.8 |
| 7 | プロピレングリコール/水(1:1) | 3.5 |

【0057】〔試験例1〕細胞賦活作用試験

(1) 正常ヒト表皮細胞(クラボウ)を 2×10^4 cells/wellの密度で96穴マイクロプレートに播種した。この際、播種培地としてHumedia-KG2(クラボウ)を用いた。37℃、5%二酸化炭素下で24時間培養後、製造例1の試料1(濃度: 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08, 0.04 mg/mL)を添加した試験培地に交換し37℃、5%二酸化炭素下で24時間培養した。その後、細胞賦活作用をMTT還元法

〔表3〕

| 試料濃度(mg/mL) | | | | | |
|-------------|------|--------|---------|---------|--------|
| 1.25 | 0.63 | 0.31 | 0.16 | 0.08 | 0.04 |
| 70.6 | 98.6 | 109.6* | 114.6** | 116.0** | 113.2* |

【0060】表3に示される結果より、カンゾウ抽出物が0.31 mg/mL以下の濃度で正常ヒト表皮細胞賦活作用(増殖作用)を有することが確認された。

【0061】〔試験例2〕フィラグリン合成促進作用試験およびフィラグリンの観察

試験例1で細胞毒性のないことを確認した濃度(0.16, 0.08, 0.04 mg/mL)を用いてフィラグリン合成促進作用を評価した。正常ヒト表皮細胞(クラボウ)を 2×10^4 cells/wellの密度で96穴マイクロプレートに播種した。この際、播種培地としてHumedia-KG2(クラボウ)を用いた。37℃、5%二酸化炭素下で24時間培養後、製造例1の試料1を添加した試験培地に交換し37℃、5%二酸化炭素下で6日間培養した。その後、細胞を溶解し、色素結合法にてタンパク量を定量した。フィラグリン合成量はドットプロット法を用いた酵素抗体法にて定量した。すなわち、一定量のタンパクをドットプロットし、抗フィラグリン抗体、Hors

radish Peroxidase標識した二次抗体を用いて発色させた後、デンシトメトリーにて数値化し、フィラグリン合成促進率(%)を求めた。その結果を表4に示す。なお、表4には、フィラグリン合成促進率(%)を平均 \pm S. D (n=6)で示し、表4中、「**」は $p < 0.01$ を意味する。

【0054】

て上記抽出を行い、表2に示した固形分濃度の抽出液約1500mLを得た。なお、抽出溶媒が混合物の場合、以下に示す混合比は重量基準によるものである。

【0056】

(H.Tada et al., J. Immunol. Methods 93, 157, 1986)によって評価した。

【0058】各濃度における試料1の細胞賦活率(細胞増加率)(%)は、以下の表3に示すとおりであった。なお、表3には、細胞賦活率(細胞増加率)(%)を平均 \pm S. D (n=6)で示し、表3中、「**」は $p < 0.01$ 、「*」は $p < 0.05$ を意味する。

【0059】

eradish Peroxidase標識した二次抗体を用いて発色させた後、デンシトメトリーにて数値化し、フィラグリン合成促進率(%)を求めた。その結果を表4に示す。なお、表4には、フィラグリン合成促進率(%)を平均 \pm S. D (n=6)で示し、表4中、「**」は $p < 0.01$ を意味する。

【0062】また、フィラグリンの観察を目的とし、表皮染色切片を作成した。製造例1の試料1を0.2g秤量し、10(v/v)%エタノール溶液10mLに溶解したものを試料溶液とした。この試料溶液0.1mLを生後6週齢のヘアレスマウス(HR-1、雌)の背部に1日2回(朝夕)、100 μ Lを2週間連続塗布した。同時にコントロールとして試料を溶解していない10(v/v)%エタノール溶液を塗布した。試料塗布終了時から24時間目に皮膚組織を採取し、凍結切片を作成した。フィラグリンは酵素抗体染色法にて、FITC標識抗体を用いて染色した。その結果を図1に示す。なお、図1中、

(a) はコントロールマウスの結果を、(b) はカンゾウエキスを塗布マウスの結果を示す。

【0063】

【表4】

| 試料濃度 (mg/mL) | | |
|--------------|------|------|
| 0.16 | 0.08 | 0.04 |
| 122.8* | 96.0 | 99.3 |

【0064】表4に示される結果より、カンゾウ抽出物が0.16 mg/mLの濃度でコントロールと比較して有意なフィラグリシン合成促進作用を発揮することが確認された。また、図1より、フィラグリシン量の増加は組織学的にも明らかとなった。

【0065】〔試験例3〕角質層水分測定

製造例1の試料1を0.2 g秤量し、10 (v/v) %エタノール溶液10 mLに溶解したものを試料溶液とした。この試料溶液0.1 mLを生後6週齢のヘアレスマウス(HR-1、雌)の背部に1日2回(朝夕)、100 μ Lを2週間連続塗布した。同時にコントロールとして試料を溶解していない10 (v/v) %エタノール溶液を塗布した。

【0066】試料塗布終了時から24時間目にネブタール麻酔下でSKICON-200 (IBS株式会社)を用いて試料塗布部の電気伝導度(μ S)を測定した。角質層中の水分量は電気伝導度と相関することから、角質層水分量はこの値をもとに評価した。なお、測定は室温23℃、湿度55%に保った室内で行った。その結果を表5に示す。なお、表5には、コントロールの角質層水分量(コンダクタンス(μ S))を平均 \pm S. D (n=5)で示し、試料1を用いた場合の角質層水分量(コンダクタンス(μ S))を平均 \pm S. D (n=6)で示し、表5中、「*」は $p < 0.05$ を意味する。

【0067】

【表5】

| 試料 | 角質水分量 (μ S) |
|----------------|------------------|
| コントロール (n:5) | 27.7 \pm 6.6 |
| 製造例1の試料1 (n:6) | 46.3 \pm 17.4* |

【0068】表5に示される結果より、カンゾウ抽出物を塗布することにより、コントロールと比較して有意な角質層水分量の増加作用が確認された。

【0069】〔試験例4〕角質層遊離アミノ酸量測定

製造例1の試料1を0.2 g秤量し、10 (v/v) %エタノール溶液10 mLに溶解したものを試料溶液とした。この試料溶液0.1 mLを生後6週齢のヘアレスマウス

〔配合例1〕

下記の組成の乳液を常法により製造した。

| | |
|-------------|-------|
| ホホバオイル | 4.0 g |
| オリーブオイル | 2.0 g |
| アロエエキス | 2.0 g |
| パセリエクス | 2.0 g |
| ヒアルロン酸ナトリウム | 0.5 g |

(HR-1、雌)の背部に1日2回(朝夕)、100 μ Lを2週間連続塗布した。同時にコントロールとして試料を溶解していない10 (v/v) %エタノール溶液を塗布した。

【0070】試料塗布終了時から24時間目にテープストリップ法にて角質層を採取した。トルエン抽出および乾燥後、0.3 mol/LのHClO₄を添加し、遠心分離にて沈殿したペプチドを除去した。上清に等量の0.3 mol/Lの水酸化ナトリウムを加えて中和し、凍結乾燥させたものをアミノ酸分析試料とした。

【0071】コントロールの結果を表6に、試料1を用いた場合の結果を表7に示す。なお、表6には遊離アミノ酸量(nmol/6 cm²)を平均値 \pm S. D (n=5)で示し、表7には遊離アミノ酸量(nmol/6 cm²)を平均値 \pm S. D (n=4)で示し、表7中、「*」は $p < 0.05$ 、「**」は $p < 0.01$ を意味する。

【0072】

【表6】

| アミノ酸の種類 | アミノ酸量 |
|------------|--------------------|
| セリン(Ser) | 582.1 \pm 106.1 |
| グリシン(Gly) | 274.3 \pm 51.3 |
| アルギニン(Arg) | 276.0 \pm 47.2 |
| バリン(Val) | 116.1 \pm 23.2 |
| 総遊離アミノ酸量 | 1816.2 \pm 298.8 |

【0073】

【表7】

| アミノ酸の種類 | アミノ酸量 |
|------------|---------------------|
| セリン(Ser) | 791.6 \pm 32.0** |
| グリシン(Gly) | 402.6 \pm 97.7* |
| アルギニン(Arg) | 352.6 \pm 35.7* |
| バリン(Val) | 153.0 \pm 10.6* |
| 総遊離アミノ酸量 | 2423.7 \pm 254.6* |

【0074】表6および7に示されるアミノ酸分析の結果より、カンゾウ抽出物の塗布により、コントロールと比較して有意な全アミノ酸の増加が確認された。また、個々のアミノ酸4種についても、コントロールと比較して有意な増加が認められた。

【0075】

| | |
|----------------------------|----------------|
| スクワラン | 2.0g |
| セタノール | 2.0g |
| モノステアリン酸グリセリル | 2.0g |
| ポリオキシエチレンセチルエーテル(20E.0) | 2.5g |
| オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.0) | 2.0g |
| 1,3-ブチレングリコール | 3.0g |
| パラオキシ安息香酸メチル | 0.15g |
| 香料 | 0.05g |
| カンゾウ抽出物(製造例1の試料1) | 1.0g |
| 精製水 | 残部(全量を100gとする) |

【0076】〔配合例2〕下記の組成の化粧水を常法により製造した。

| | |
|----------------------------|----------------|
| グリセリン | 3.0g |
| 1,3-ブチレングリコール | 3.0g |
| オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.0) | 0.5g |
| パラオキシ安息香酸メチル | 0.15g |
| クエン酸 | 0.1g |
| クエン酸ソーダ | 0.1g |
| ビタミンE | 0.1g |
| ハマメリスエキス | 1.0g |
| パセリ由来抗酸化物質 | 0.5g |
| 香料 | 0.05g |
| カンゾウ抽出物(製造例1の試料1) | 1.0g |
| 精製水 | 残部(全量を100gとする) |

【0077】〔配合例3〕下記の組成のクリームを常法により製造した。

| | |
|----------------------------|----------------|
| 流動パラフィン | 5.0g |
| サラシミツロウ | 4.0g |
| セタノール | 3.0g |
| スクワラン | 10.0g |
| ラノリン | 2.0g |
| ステアリン酸 | 1.0g |
| オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.0) | 1.5g |
| モノステアリン酸グリセリル | 3.0g |
| 1,3-ブチレングリコール | 6.0g |
| パラオキシ安息香酸メチル | 1.5g |
| アミノ酸・糖混合物 | 0.5g |
| 酵母エキス | 0.5g |
| カロットエキス | 0.5g |
| α -ヒドロキシ脂肪酸 | 0.5g |
| 香料 | 0.1g |
| カンゾウ抽出物(製造例1の試料1) | 1.0g |
| 精製水 | 残部(全量を100gとする) |

【0078】〔配合例4〕下記の組成のパックを常法により製造した。

| | |
|--------------|-------|
| ポリビニルアルコール | 15.0g |
| ポリエチレングリコール | 3.0g |
| プロピレングリコール | 7.0g |
| エタノール | 10.0g |
| パラオキシ安息香酸エチル | 0.05g |
| 香料 | 0.05g |
| グリチルリチン酸 | 1.0g |
| L-アルギニン | 0.5g |

カンゾウ抽出物（製造例1の試料1）
精製水

5.0g

残部（全量を100gとする）

【0079】

【発明の効果】本発明により、フィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤が提供される。本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤および角質層遊離アミノ酸量増加剤は、皮膚の保湿機能の衰えを予防および／または改善する上で有用である。また、本発明のフィラグリン合成促進剤、角質層保湿機能改善・増強剤お

よび角質層遊離アミノ酸量増加剤は、皮膚の保湿効果を発揮することができるとともに、皮膚の適用した場合の使用感と安全性に優れているので、皮膚化粧品配合成分として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】試料塗布終了時から24時間後の皮膚組織凍結切片のフィラグリンを、FITC標識抗体を用いて染色した結果を表す図である。

【図1】

(a)



(b)



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A61P 43/00

識別記号

105

FI

A61P 43/00

(参考)

105

(72)発明者 神原 敏光

広島県尾道市向東町14703-10

(72)発明者 鳥居 宏右

兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1

(0) 02-363054 (P2002-363054A)

(72)発明者 岡野 由利
兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1
(72)発明者 正木 仁
兵庫県神戸市中央区港島中町6-13-1

F ターム(参考) 4C083 AA032 AA082 AA111 AA112
AA122 AC022 AC072 AC122
AC182 AC242 AC302 AC422
AC442 AC482 AC582 AD042
AD192 AD332 AD512 AD532
AD662 BB41 BB48 CC04
CC05 CC07 EE12

4C088 AB60 AC01 AC11 CA03 CA05
CA06 CA08 MA05 MA16 MA22
MA63 NA14 ZA89 ZC41